Dénomination: AMUKIN®
injection 100 mg - 500 mg - 1 g
(sulfate d'amikacine)

Titulaire d'enregistrement: Bristol-Myers Squibb Belgium s.a., Chaussée de La Hulpe 185, B - 1170 Bruxelles.

Fabricants: — Bristol-Myers Squibb SPA, Via del Murillo km 2,8, I - 04010 Sermoneta, Latina. — Bristol-Myers Squibb, Contrada Fontana Del Ceraso, I - 03012 Anagni (Frosinone).

Composition:
Amikacin. sulfas (= in amikacin. 100 mg) — Natr. citras — Natr. bisulf. — Ac. sulfuric. — Aqua ad iniectabilia q.s. ad 2 ml.
Amikacin. sulfas (= in amikacin. 500 mg) — Natr. citras — Natr. bisulf. — Ac. sulfuric. — Aqua ad iniectabilia q.s. ad 2 ml.
Amikacin sulfas (= in amikacin. 1 g) — Natr. citras — Natr. bisulf. — Ac. sulfuric. — Aqua ad iniectabilia q.s. ad 4 ml.

Forme, voies d'administration et conditionnements:
Amukin injection 100 mg: 2 fioles de solution stérile pour administration IM - IV à 100 mg/2 ml.
Amukin injection 500 mg: 2 fioles de solution stérile pour administration IM - IV à 500 mg/2 ml.
Amukin injection 1 g: 2 fioles de solution stérile pour administration IM - IV à 1 g/4 ml.

Propriétés: Le sulfate d'*amikacine* (Amukin) est un antibiotique semi-synthétique de la famille des aminoglucosides ou aminosides.

Spectre.
L'amikacine (Amukin) est essentiellement active sur les germes Gram-négatif aérobies. Elle est active, in vitro, contre les Pseudomonas aeruginosa, l'Escherichia coli, la plupart des espèces Proteus indole + et indole -, les Providencia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Acinetobacter (aussi dénommées Mima-herellea) et Citrobacter freundii. L'amikacine (Amukin) s'avère 2 à 4 fois plus active que la kanamycine A sur le Mycobacterium tuberculosis.
Dans le cas de souches de ces micro-organismes Gram-négatif résistantes aux autres aminosides, y compris la gentamicine, la sisomycine, la dibékacine, la tobramycine et la nétilmicine, beaucoup sont sensibles à l'amikacine (Amukin) in vitro.
Des études in vitro ont montré que l'amikacine associée à une bêtalactamine produit un effet de synergie vis-à-vis de plusieurs organismes Gram-négatif cliniquement importants. On note une suppression prolongée de la croissance bactérienne de beaucoup d'organismes Gram-négatif exposés in vitro à l'amikacine.

Germes Gram-négatif		*CMI 90 (mcg/ml) Concentrations minimales inhibitrices pour 90 % des souches*
Pseudomonas aeruginosa		1,6 - 12,5
Escherichia coli		1,6 - 3,1
Proteus	mirabilis	3,1
	morganii	3,1
	rettgeri	1,6
	vulgaris	1,6
Providencia sp		0,8 - 3,1
Klebsiella sp		1,6 - 3,1
Enterobacter sp		1,6 - 6,3
Serratia sp		0,8 - 3,1
Acinetobacter (Mima-herellea) sp		4
Citrobacter freundii		4 - 6,2

L'amikacine (Amukin) est également active in vitro sur certains germes Gram-positif, en particulier les Staphylocoques producteurs et non-producteurs de pénicillinase, y compris les souches méticillino-résistantes (CMI 90 = 3,1 mcg/ml).
Toutefois, l'amikacine exerce une activité plus faible vis-à-vis des autres micro-organismes Gram-positif: Streptococcus pyogenes, Enterococci et Streptococcus pneumoniae.
L'amikacine résiste à la dégradation induite par la plupart des enzymes inactivant les aminosides telles la gentamicine, la sisomycine, la dibékacine, la tobramycine et la nétilmicine.

Résistance.
L'usage des aminosides est parfois limité à l'apparition d'une résistance

bactérienne. Il existe des variations géographiques quant au nombre d'organismes résistants.
Trois mécanismes de résistance bactérienne ont été identifiés. D'abord une altération du système de transport inhibe la pénétration du médicament vers l'intérieur de la cellule, résultant en une réduction de l'accumulation intracellulaire de l'aminoside. En second lieu, une altération de la cible ribosomiale aboutit à rendre le médicament inapte à se lier au ribosome. Le troisième mécanisme consiste en l'élaboration d'enzymes qui inactivent les aminosides. Ce mécanisme constitue la cause principale de résistance à la gentamicine, sisomycine, dibékacine, tobramycine et nétilmicine. En raison du transfert plasmidique de ce type de résistance, la capacité de la bactérie à produire ces enzymes peut être transmise par conjugaison bactérienne. On a mis actuellement 11 enzymes inactivant les aminosides en évidence; deux d'entre elles seulement sont aptes à inactiver l'amikacine (Amukin) alors que huit inactivent les autres aminosides. Il en résulte qu'en ce qui concerne l'amikacine (Amukin), le mécanisme d'inactivation par voie enzymatique n'est pas le plus important contrairement aux autres aminosides. Actuellement, la résistance de l'amikacine est essentiellement liée à une réduction de la pénétration de l'antibiotique dans la cellule bactérienne. Ce type de résistance n'est pas spécifique et est commun aux autres aminosides. Cette résistance est croisée et peut être induite par l'un des aminosides.
Pharmacocinétique.
Des études pharmacocinétiques chez les sujets adultes normaux mettent en évidence une demi-vie sérique moyenne légèrement supérieure à deux heures, avec un volume apparent de distribution de 24 litres, soit 28 % du poids corporel.
Au moyen de la technique de l'ultrafiltration, on a déterminé que 0 à 11 % de l'amikacine sont liés aux protéines. La clearance sérique moyenne est de 100 ml/minute et la clearance rénale est de 94 ml/minute chez les sujets à fonction rénale normale. L'amikacine est excrétée par filtration glomérulaire.
Les patients présentant une insuffisance rénale ou une filtration glomérulaire réduite éliminent le médicament plus lentement (la demi-vie sérique est effectivement prolongée). C'est pourquoi la fonction rénale doit être surveillée avec un soin extrême et le dosage adapté dans ces circonstances (voir le plan de dosage préconisé dans la rubrique "Posologie et mode d'emploi").
Pénétration tissulaire.
Après administration de la dose recommandée, des taux thérapeutiques d'amikacine (Amukin) sont retrouvés au niveau de l'os, du coeur, de la vésicule biliaire et du tissu pulmonaire de même que dans l'urine, la bile, les sécrétions bronchiques, les expectorations et les liquides interstitiel, pleural et synovial.
L'amikacine a été retrouvée en quantités très modestes dans le liquide céphalorachidien, soit moins de 5 % des concentrations sériques. On conseille l'administration intrathécale (voir "Posologie").
Les taux d'amikacine dans le liquide céphalorachidien chez les nouveau-nés normaux représentent 10 à 20 % des concentrations sériques et peuvent atteindre 50 % lorsque les méninges sont enflammées.
Il a été démontré que l'amikacine traverse la barrière placentaire et atteint des concentrations significatives dans le liquide amniotique et dans le sang foetal lesquelles atteignent 16 % des taux maternels.
Les valeurs des demi-vies sériques maternelle et foetale sont respectivement d'environ 2 et 3,7 heures.
La concentration obtenue dans les sécrétions bronchiques et le sputum représente de 25 à 40 % des taux sériques après administration IM. Dans le liquide pleural, 10 à 20 % des taux sériques sont obtenus après administration parentérale.
Le péritoine ne représente pas une barrière s'opposant à la diffusion.
L'amikacine (Amukin) se distribue rapidement dans les liquides d'ascite après une administration systémique. Dans la cavité péritonéale, 10 à 20 % des taux sériques sont obtenus après administration parentérale.
Le rein constitue le site majeur d'accumulation des aminosides.
L'amikacine (Amukin) pénètre de façon variable dans le système biliaire (5 à 93 % des taux sériques, selon les auteurs).
L'amikacine (Amukin) pénètre de façon satisfaisante dans le liquide synovial et le tissu osseux.
L'hémodialyse permet l'extraction de 90 % d'amikacine en 4 heures.
Pharmacologie clinique.
Administration par voie intramusculaire.
L'amikacine (Amukin) est rapidement résorbé après administration IM.
Chez le sujet adulte normal volontaire, des pics sériques moyens d'environ 12, 16 et 21 mcg/ml sont obtenus une heure après l'administration intramusculaire

de respectivement 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) et 500 mg (7,5mg/kg) en dose unique. 10 heures après, ces taux sériques avoisinnent respectivement les valeurs suivantes: 0,3 mcg/ml, 1,2 mcg/ml et 2,1 mcg/ml. Des études de tolérance chez des volontaires normaux ont révélé que l'amikacine (Amukin) était bien tolérée localement après administration répétée en IM.
On n'a pas mis en évidence d'accumulation d'amikacine (Amukin) après administration répétée pendant 10 jours aux doses recommandées. La durée de la demi-vie sérique est en moyenne de 2 heures.
Lorsque la fonction rénale est normale, environ 92 % d'une dose administrée par voie intramusculaire sont excrétés inchangés dans l'urine par filtration glomérulaire au cours des huit premières heures, et 98,2 % dans les 24 heures.
Les concentrations urinaires moyennes de 6 heures sont respectivement de 563, 697 et 832 mcg/ml après une dose de 250 mg, 375 et 500 mg.
Chez le nouveau-né et en particulier le prématuré, l'élimination de l'amikacine (Amukin) par voie rénale est réduite.
Le volume apparent de distribution correspond à 25 % du poids corporel total, soit aux liquides extracellulaires. Des administrations répétées toutes les douze heures chez de jeunes malades n'ont pas révélé d'accumulation après cinq jours.
Administration intraveineuse.
Une dose unique de 500 mg (7,5 mg/kg) administrée chez des adultes normaux en perfusion veineuse étalée sur 30 minutes produit un pic sérique moyen de 38 mcg/ml à la fin de l'injection, et des taux sériques de 24 mcg/ml, 18 mcg/ml et 0,75 mcg/ml respectivement après 30 minutes, une heure, et 10 heures après l'injection. 84 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines dans les 9 heures et environ 94 % dans les 24 heures après l'administration.
Des injections répétées de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures chez les adultes à fonction rénale normale sont bien tolérées et n'entraînent pas d'accumulation du médicament.
Une dose unique de 15 mg/kg, administrée en 30 minutes par voie intraveineuse à des volontaires adultes dont la fonction rénale est normale, produit un pic sérique moyen de 77 mcg/ml et des taux de 47 et 1 mcg/ml respectivement 1 et 12 heures après la perfusion.
Chez des patients plus âgés (clairance moyenne de la créatinine de 64 ml/min.), après 30 minutes de perfusion de 15 mg/kg, on observe un pic sérique moyen de 55 mcg/ml et des concentrations sériques de 5,4 et 1,3 mcg/ml respectivement 12 et 24 heures après la perfusion. Les études d'administration réitérée n'ont pas révélé de phénomène d'accumulation chez des patients ayant une fonction rénale normale et recevant des doses quotidiennes de 15 à 20 mg/kg.
Indications thérapeutiques: L'amikacine (Amukin) est indiquée comme traitement à court terme d'infections graves dues à des souches sensibles de bactéries Gram-négatif, comprenant les Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus indole-positif et indole-négatif, Providencia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter et Acinetobacter (Mima-herellea).
Des études cliniques ont démontré que l'amikacine (Amukin) était efficace dans la bactériémie et la septicémie (y compris les septicémies néonatales), dans les infections sérieuses du tractus respiratoire, des os et des articulations, de la peau et des tissus mous (utilisations exceptionnelles telles que: staphylococcie cutanée maligne de la face, etc.), dans les infections intra-abdominales (y compris la péritonite), les infections compliquant les brûlures, les infections postopératoires (y compris la chirurgie vasculaire). Dans les infections du système nerveux central, y compris la méningite, le recours à l'injection intraventriculaire est nécessaire étant donné le passage relativement modéré même à travers des méninges enflammées.
Des études cliniques ont montré que l'amikacine (Amukin) était également efficace dans les infections urinaires sérieuses et récidivantes dues à ces micro-organismes.
Les aminosides, y compris l'amikacine, ne sont pas indiqués dans les épisodes initiaux non compliqués des infections du tractus urinaire, sauf si les antibiotiques présentant moins de toxicité potentielle ne sont pas actifs contre les micro-organismes en cause.
Des études bactériologiques doivent être réalisées pour identifier le micro-organisme responsable et sa sensibilité à l'amikacine (Amukin).
Lorsque l'amikacine (Amukin) est indiquée dans les infections urinaires non compliquées, un dosage réduit peut être prescrit (voir rubrique "Posologie").
L'amikacine (Amukin) peut être utilisée comme traitement initial dans les

infections suspectes d'être causées par des micro-organismes Gram-négatif et le traitement peut être institué avant l'obtention des résultats des tests de sensibilité. Des études cliniques ont démontré que l'amikacine (Amukin) était efficace dans des infections causées par des micro-organismes Gram-négatif résistants aux autres aminosides, en particulier Proteus rettgeri, Providencia stuartii, Serratia marcescens et Pseudomonas aeruginosa.
La décision de poursuivre le traitement avec le médicament doit être basée sur les résultats des tests de sensibilité, la sévérité de l'infection, la réponse du patient et les considérations complémentaires importantes contenues dans le chapitre "Précautions".
L'amikacine (Amukin) s'est également révélée efficace dans les infections à Staphylocoques dorés et peut être considérée comme un traitement d'attaque dans le traitement de maladies reconnues ou suspectes d'être causées par un Staphylocoque doré, telles que: — des infections sévères dont l'organisme causal peut être soit un Staphylocoque doré, soit un Gram-négatif; — des infections dues à des souches sensibles de Staphylocoques dorés chez des patients allergiques aux autres antibiotiques; — des infections mixtes Staphylocoque doré/Gram-négatif.
L'amikacine (Amukin) peut être indiquée dans le traitement d'infections néonatales lorsque les tests de sensibilité indiquent que les antibiotiques des autres classes ne peuvent pas être utilisés.
Les aminosides (gentamicine, tobramycine, nétilmicine et amikacine) sont utiles en association avec d'autres antibiotiques dans les indications suivantes: — avec une pénicilline anti-pseudomonas (ticarcilline, pipéracilline) dans les infections graves provoquées par le Pseudomonas aeruginosa; — avec une céphalosporine ou une pénicilline anti-pseudomonas, comme thérapeutique initiale empirique chez les malades fébriles, leucopéniques, immunodéprimés; — avec une pénicilline antistaphylococcique du type oxacilline, dans les infections graves à Staphylocoques dorés; — avec une céphalosporine, comme traitement empirique des pneumonies hospitalières.
Ces associations se justifient non seulement par un élargissement du spectre mais également par une synergie entre les aminosides et les bêtalactamines.
L'amikacine (Amukin) peut aussi être associée à un antibiotique efficace contre les germes anaérobies, comme thérapeutique initiale empirique dans les infections intra-abdominales ou pelviennes.
Posologie et mode d'emploi: Le dosage correct devrait être calculé à partir du poids corporel du patient obtenu avant de débuter le traitement.
L'état de la fonction rénale du patient avant traitement devrait être estimé par la mesure de la concentration sérique en créatinine ou le calcul du taux de clearance créatinique endogène. L'azote uréique du sang ne donne pas une aussi bonne estimation. L'évaluation de la fonction rénale devrait être répétée périodiquement au cours du traitement.
Chaque fois que cela est possible, il est conseillé de mesurer les concentrations sériques en amikacine afin de s'assurer de leurs niveaux adéquats. Il est nécessaire de mesurer les maxima et les minima de façon intermittente au cours de la thérapie. Les pics sériques trop élevés et prolongés devraient être évités et les minima de moins de 10 mcg/ml devraient être évités; le dosage sera adapté en conséquence.
Les taux plasmatiques thérapeutiques se situent entre 20 et 35 mcg/ml. L'amikacine (Amukin) peut être administrée par voie IM ou IV lente (2 à 3 minutes) ou mieux, en perfusion (voir "Recommandations particulières à l'administration IV").
La dose individuelle, la dose totale journalière, la dose totale cumulative d'amikacine (Amukin) sont identiques lors de l'administration intramusculaire et intraveineuse.
1.) Patient à fonction rénale normale.
Adulte et enfant.
15 mg/kg/jour, en 2 ou 3 administrations, toutes les 12 ou 8 heures (par exemple: 7,5 mg/kg toutes les 12 heures ou 5 mg/kg toutes les 8 heures). La dose totale journalière ne devrait pas excéder 15 - 20 mg/kg/jour quelle que soit la voie d'administration.
Prématuré - Nouveau-né.
Prématuré: dose recommandée: 7,5 mg/kg toutes les 12 heures.
Nouveau-né: dose initiale de 10 mg/kg. Ensuite, 7,5 mg/kg toutes les 12 heures.
Il faut prendre grand soin au calcul des doses adéquates, en particulier chez les petits prématurés. Dans la mesure du possible, les taux sériques d'amikacine (Amukin) doivent être surveillés afin de permettre une adaptation des doses; celle-ci est nécessaire pour maintenir les concentrations d'amikacine dans les limites thérapeutiques.
Le prématuré et le nouveau-né présentent une immaturité de la fonction

rénale résultant en une prolongation de la demi-vie sérique des aminoglucosides.
Durée habituelle du traitement: 7 à 10 jours. En cas de traitement prolongé: réévaluation des fonctions vestibulaire et rénale.
Contrôle de la sensibilité du germe en cas d'absence de réponse clinique après 3 à 5 jours de traitement.
En cas d'infection non compliquée du tractus urinaire, une dose de 250 mg deux fois par jour ou de 500 mg en une seule administration peut être utilisée.
2.) Patient à fonction rénale altérée.
Remarque: chez les patients présentant une déficience de la fonction rénale (clearance de la créatinine < 50 ml/min), l'administration de l'Amukin en une seule dose quotidienne n'est pas conseillée. En effet, ces patients seraient alors exposés à de fortes concentrations durant une période prolongée.
Le monitoring des taux sériques est indispensable. Le dosage doit être ajusté soit en prolongeant les intervalles entre les doses normales, soit en réduisant les doses en maintenant les intervalles entre les administrations.
Posologie normale à intervalles prolongés.
L'intervalle en heures est prolongé en multipliant le taux de créatinine par 9.
Posologie réduite à intervalles de temps maintenus au niveau habituel.
Dose de charge de 7,5 mg/kg.
La valeur des doses suivantes, répétées toutes les 12 heures, est obtenue en multipliant la dose de charge par le rapport clearance créatinique du patient/clearance créatinique normale.
Patients en hémodialyse.
L'hémodialyse permet d'épurer facilement le sang en amikacine, plus de 90 % de la dose en 4 heures.
Chez le patient anurique, une dose initiale normale est administrée (7,5 mg/kg). Les doses suivantes, administrées après l'hémodialyse, seront de l'ordre de 2,5 à 3,75 mg/kg.
Le monitoring des taux sériques est indispensable.
Dialyse péritonéale.
Elle est de loin moins efficace, 30 % d'une dose donnée pouvant seulement être extraits en 12 heures.
3.) Posologie par prise unique.
De façon alternative, chez les patients dont la clearance rénale est ≥ 50 ml/min, une seule dose quotidienne intraveineuse de 15 mg/kg/jour chez les adultes, ou de 20 mg/kg/jour chez les enfants (âgés de 4 semaines ou plus) peut être utilisée dans les cas suivants: bactériémie, septicémie, infections des voies respiratoires, complications suite à des infections du système urinaire et infections intra-abdominales.
En ce qui concerne les patients qui reçoivent simultanément une bêtalactamine, lorsque l'aminoside est donné en une seule injection journalière dans des infections graves, il y a lieu de contrôler que les taux sériques de la bêtalactamine soient, pendant toute la durée de l'administration, toujours maintenus au-dessus des MIC des germes considérés comme responsables de l'infection.
Les informations sur l'utilisation d'une thérapie à prise unique quotidiennne chez les patients présentant des problèmes au niveau d'autres système/organes sont limitées.
4.) Administration intrathécale.
L'injection de 8 à 16 mg par voie intrathécale ou de préférence par voie intraventriculaire permet d'obtenir des concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien pendant 12 à 18 heures.
5.) Patients obèses.
L'amikacine (Amukin) se distribue mal dans le tissu adipeux; il y a lieu de baser le dosage sur le poids sec chez les patients obèses. La dose maximale de 1,5 g/jour ne devra pas être dépassée.
6.) Patients ascitiques.
Des concentrations sériques adéquates ne pourront être obtenues qu'en administrant des doses plus élevées, compte tenu de la distribution relativement plus importante au niveau du compartiment extracellulaire aqueux.
Recommandation particulière à l'administration intraveineuse.
La solution pour usage intraveineux est préparée en ajoutant le contenu d'une ampoule de 500 mg à 100 ou à 200 ml d'un diluant stérile telle une solution physiologique normale, une solution à 5 % de dextrose dans l'eau ou toute autre solution compatible.
La solution est administrée chez l'adulte sur une période de 30 à 60 minutes.
La dose totale journalière ne doit pas dépasser 15 mg/kg et par jour et peut être divisée en 2 ou 3 parties égales, administrées à intervalles égaux. En pédiatrie, la quantité de solvant utilisée dépendra des apports liquidiens

totaux. Il faudra prévoir une quantité suffisante de solution afin que la perfusion d'Amukin puisse s'étaler sur une période de 30 à 60 minutes. Les nouveau-nés doivent recevoir une perfusion de 1 à 2 heures.

Contre-indications:

Allergie aux aminosides.

Myasthénie.

Effets indésirables: Tous les aminoglucosides peuvent se révéler toxiques pour l'appareil auditif, rénal et neuromusculaire. Ces risques toxiques surviennent plus fréquemment chez les insuffisants rénaux, chez les patients qui reçoivent d'autres substances oto- ou néphrotoxiques, chez ceux qui ont un traitement prolongé et/ou chez ceux qui reçoivent des doses plus élevées que celles recommandées.

Ototoxicité.

Est à la fois cochléaire et vestibulaire. Elle peut survenir chez les patients traités au moyen de doses plus élevées ou pendant des périodes plus prolongées que celles qui sont recommandées.

La surdité pour les hautes fréquences apparaît d'abord; celle-ci ne peut être détectée que par l'audiométrie.

Le vertige peut apparaître et signifier une atteinte vestibulaire.

L'ototoxicité potentielle des aminosides chez le nouveau-né existe. Les aminosides ne peuvent être utilisés chez les enfants nouveau-nés que dans des circonstances bien spécifiques, lorsque les tests de sensibilité indiquent que d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés ou sont contre-indiqués. Un contrôle soigneux des taux sériques doit être effectué.

Néphrotoxicité.

Une élévation des taux sériques de créatinine, de l'albumine, la présence de globules rouges et blancs ou de cylindres dans les urines, de l'azotémie et de l'oligurie peuvent apparaître. Cette néphrotoxicité se manifeste par une altération des cellules du tube proximal du rein, sans atteinte des glomérules. On a montré que les aminosides ont une affinité pour le tissu cortical rénal.

Les facteurs de risque associés au développement de la néphrotoxicité comprennent une affection rénale préexistante, un traitement prolongé, un traitement antérieur par des aminosides ou médicaments néphrotoxiques et l'administration simultanée d'autres substances néphrotoxiques.

La néphrotoxicité est liée à la dose et est plus fréquemment observée chez les vieillards débilités, les patients dont le volume extravasculaire est diminué et chez les patients atteints d'une affection rénale préexistante.

La néphrotoxicité est généralement modérée et réversible; elle survient de 5 à 7 jours après le début du traitement mais peut se manifester cliniquement après l'arrêt du traitement.

La mise en évidence des cylindres urinaires est le meilleur indicateur d'une néphrotoxicité.

Le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité peut être réduit par le monitoring des taux sériques d'amikacine (Amukin).

Un risque plus élevé d'ototoxicité existe et est lié à une élévation de la concentration maximale (pic sérique > 35 mcg/ml d'amikacine) tandis que la néphrotoxicité est surtout liée aux concentrations résiduelles minimales (vallée) entre deux administrations (> 10 mcg/ml d'amikacine).

Neurotoxicité.

Le blocage neuromusculaire et la paralysie musculaire ont été mis en évidence chez le chat soumis à de hautes doses d'amikacine (188 mg/kg). La possibilité de blocage neuromusculaire (action curarisante) et de paralysie respiratoire doit être envisagée lorsque l'amikacine (Amukin) est administrée simultanément avec des médicaments curarisants. Les sels de calcium peuvent antagoniser cet effet.

Allergie croisée.

Existe entre les aminosides.

Croissance de germes non sensibles.

De même qu'avec les autres antibiotiques, l'amikacine (Amukin) peut favoriser la croissance de germes insensibles. Dans ce cas, une thérapeutique appropriée doit être instituée.

Autres.

D'autres réactions secondaires ont été décrites en de rares occasions: rash cutané, fièvre médicamenteuse, migraine, paresthésie, tremblements, nausées et vomissements, éosinophilie, arthralgie, anémie, hypotension et hypomagnésémie.

On a rapporté des cas d'infarcissement maculaire causant une perte définitive de la vision après injection d'amikacine intra-oculaire.

Précautions particulières:

Avertissement.

La sécurité d'un traitement de plus de 14 jours n'a pas été établie.

Un plus grand risque d'ototoxicité, qu'elle se manifeste par des troubles vestibulaires ou par un déficit auditif permanent, existe chez les patients présentant une insuffisance rénale préalable ou chez les patients qui, bien que présentant une fonction rénale normale, sont traités au moyen de doses trop élevées et/ou pendant des périodes plus prolongées que celles recommandées.
Le risque de perte d'audition lié aux aminosides augmente avec l'importance des pics sériques et des taux intermédiaires (vallées).
Des audiogrammes doivent être pratiqués chez les patients à haut risque.
Surveillance des malades porteurs d'anomalies vestibulaires et cochléaires.
Possibilité d'augmenter la néphrotoxicité et l'ototoxicité nécessitant la prudence suivante: en cas d'insuffisance rénale ou s'il y a apparition d'insuffisance rénale en cours de traitement, il y a lieu de réduire la posologie en fonction de la clearance de la créatinine.
D'autres manifestations de neurotoxicité incluent des sensations d'engourdissement des membres, picotements au niveau de la peau, fibrillation des muscles.
Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été rapportés après l'injection parentérale, l'instillation locale (irrigation en orthopédie ou en chirurgie abdominale, traitement local de l'emphysème) et après l'utilisation orale d'aminosides. Ce phénomène doit être envisagé quelle que soit la voie d'administration, en particulier chez les patients recevant des anesthésiques, des agents exerçant un blocage neuromusculaire (tels la tubocurarine, la succinylcholine, le decamethonium) chez les patients recevant des transfusions massives de sang citraté ou chez les patients présentant une maladie musculaire grave telle qu'une myasthénie grave ou la maladie de Parkinson. En cas de blocage neuromusculaire, les sels de calcium peuvent inverser le phénomène, mais une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire.
L'âge avancé ou la déshydratation constituent des facteurs de risque complémentaires.
En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésiste devra être averti du traitement par l'amikacine (Amukin).
L'amikacine (Amukin) peut potentialiser l'action curarisante des myorelaxants et même des anesthésiques généraux, avec le risque de blocage neuromusculaire pouvant même aboutir à l'arrêt respiratoire.
Surveillance médicale des fonctions rénale et auditive en contrôlant les taux sériques de l'antibiotique. En ce qui concerne l'association des diurétiques de l'anse, les traitements prolongés sont dangereux, en particulier chez les sujets âgés.
La surveillance de la fonction rénale est particulièrement importante chez le patient âgé.
Eviter d'associer l'amikacine (Amukin) aux diurétiques très actifs sur l'anse de Henlé et en général à tout produit ototoxique et néphrotoxique.
Utilisés localement lors de certaines interventions chirurgicales, les aminosides sont résorbés presque totalement (à l'exception de la vessie).
On signale des cas de surdité irréversible, d'insuffisance rénale et de décès liés à un blocage neuromusculaire suite à une irrigation de champ opératoire au moyen d'une préparation contenant un aminoside.
L'Amukin contient du métabisulfite de sodium qui, chez des patients hypersensibles, peut provoquer des réactions de type allergique, y compris des réactions anaphylactiques et des bronchospasmes pouvant mettre la vie en danger. La prévalence d'hypersensibilité aux sulfites est probablement faible dans la population générale. L'hypersensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les patients asthmatiques.
Incompatibilites: La solution stérile de sulfate d'amikacine (Amukin) ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments, mais doit être administrée séparément selon la dose et la voie d'administration recommandées.
Une inactivation importante mutuelle peut résulter du mélange d'aminosides et de bêtalactamines.
Cette inactivation peut se poursuivre lors des prélèvements destinés à évaluer les taux d'antibiotiques et peut résulter en des sous-évaluations importantes entraînant des erreurs de dosage et des risques de toxicité. Les échantillons doivent être rapidement traités, mis en glacière ou traités avec une bêtalactamase.
Grossesse et lactation: Les aminoglucosides peuvent être tératogènes, ils traversent le placenta et plusieurs rapports font état de surdité bilatérale congénitale irréversible chez des enfants dont la mère avait pris de la streptomycine durant la grossesse. Bien que d'autres aminoglucosides administrés à des femmes enceintes n'aient pas montré d'effets secondaires graves au niveau du foetus ou du nouveau-né, un risque potentiel existe.

Des études de reproduction sur rats et souris avec l'amikacine n'ont pas révélé d'effet néfaste sur la fertilité ou d'effet tératogène. Il n'existe pas d'études bien contrôlées chez les femmes enceintes, cependant celles existantes n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes de l'amikacine sur le foetus. Si l'amikacine est utilisée durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant un traitement à l'amikacine, elle devra être informée du risque potentiel encouru par le foetus.
L'amikacine passant dans le lait maternel, l'allaitement devrait être interrompu lors d'un traitement à l'amikacine.
Interactions: L'amikacine (Amukin) est potentiellement néphrotoxique, ototoxique et neurotoxique.
L'utilisation simultanée ou successive d'autres agents ototoxiques ou néphrotoxiques doit être évitée, qu'elle soit systémique ou topique, en raison de la possibilité d'effets additifs.
Parmi ces agents, il faut citer la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine, la sisomycine, la dibékacine, la nétilmicine,la néomycine, la streptomycine, la céphaloridine, la paromomycine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine et la vancomycine de même que certains agents diurétiques tels que l'acide éthacrynique ou le furosémide.
Il faut également tenir compte de l'action curarisante des aminosides, notamment lors de l'usage d'agents curarisants, par exemple en anesthésie.
Il existe une interaction entre l'amikacine et l'indométacine chez les prématurés.
En effet, dans une étude chez des enfants prématurés traités avec de l'indométacine par voie IV, recevant également de l'amikacine, les taux maximaux d'amikacine ainsi que les taux à la fin de l'intervalle d'administration étaient significativement plus élevés.
Conduite d'un véhicule et utilisation de machines: L'administration d'amikacine (Amukin) n'influence pas la capacité de conduire.
Surdosage: Le surdosage peut entraîner une néphrotoxicité, ototoxicité ou un effet curarisant. Dans cette éventualité, la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse peut aider à l'élimination de l'Amukin accumulé dans le sang. Les taux d'amikacine peuvent également être réduits lors d'une hémofiltration artérioveineuse continue.
L'utilisation des sels de calcium est indiquée pour neutraliser les effets curarisants. Dans les cas de paralysie respiratoire, une assistance respiratoire mécanique peut être nécessaire.
Chez le nouveau-né, une exsanguinotransfusion peut être considérée.
Conservation: L'amikacine (Amukin) se présente sous forme d'une solution ne nécessitant pas la réfrigération. Elle est stable à la température de la chambre pendant au moins 3 ans. La solution normalement incolore peut foncer jusqu'au jaune paille, sans que cette modification de la couleur indique une perte d'activité.
Stabilité dans les solutions de perfusion.
L'amikacine (Amukin) est stable pendant 24 heures à la température ambiante, aux concentrations de 0,25 à 5,0 mg/ml dans les solutions suivantes: — solution à 5 % de dextrose; — solution à 5 % de dextrose et 0,2 % de chlorure de sodium; — solution à 5 % de dextrose et 0,45 % de chlorure de sodium; — solution à 0,9 % de chlorure de sodium; — solution de Lactate-Ringer; — solution Normosol RM à 5 % dextrose ou Plasma-Lyte 56 à 5 % dextrose; — solution Normosol RM à 5 % dextrose ou Plasma-Lyte 148 à 5 % dextrose.
Aux mêmes concentrations, les solutions congelées durant 30 jours à - 15° C puis décongelées ou les solutions conservées durant 60 jours à 4° C puis ramenées à 25° C sont stables à température ordinaire durant 24 h. Une inspection visuelle de la solution parentérale avant administration est recommandée afin de détecter la présence éventuelle de particules.
La date de péremption est indiquée sur l'emballage après les mentions: pér./vervald./haltbar bis.
Les deux premiers chiffres indiquent le jour, les deux suivants indiquent le mois et les deux derniers chiffres indiquent l'année de la péremption.
Délivrance: La délivrance de l'amikacine (Amukin) est soumise à prescription médicale.
Dernière mise à jour de la notice: 12.01.1999.
Prix: 2 fl. 100 mg/2 ml: 344 F. (Af)(Bf)(Bh) / 2 fl. 500 mg/2 ml: 1.272 F. (Af)(Bf)(Bh) / 2 fl. 1 g/4 ml: 2.131 F. (Af)(Bf)(Bh).
R/